

Обмен глицина в головном мозге и других органах

Васильева И.А.

3.3.41а

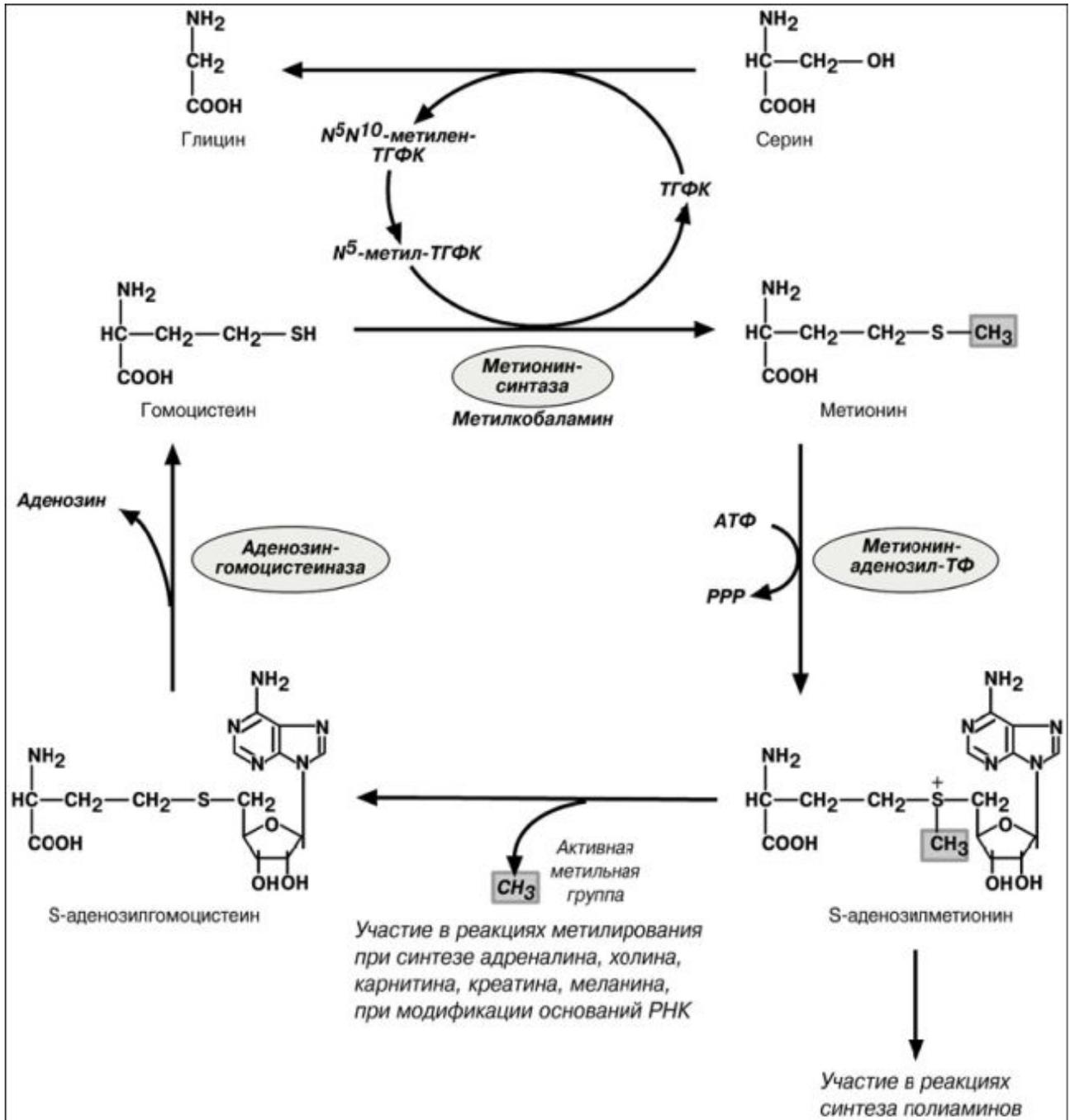
Используется в тканях в следующих процессах:

- синтез гема
- синтез креатина
- синтез пуриновых нуклеотидов
- входит в состав глутатиона
- участвует в процессах детоксикации
- переходит в углеводы через образование пирувата
- служит источником **метиленового радикала (CH₂ =)**

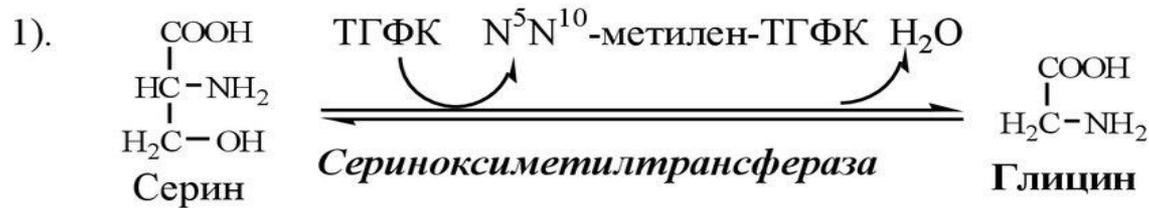
Метиленовый радикал используется для биосинтетических процессов в комплексе с активной формой фолиевой кислоты - тетрагидрофолевой кислотой (ТГФК).

Основная реакция распада глицина, ведёт к образованию метилен – ТГФК

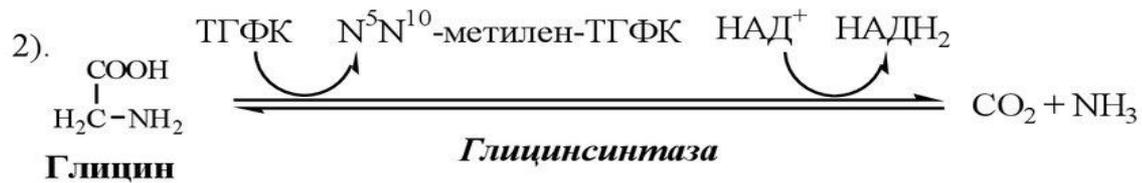
Образованный в реакции распада серина до глицина N⁵,N¹⁰-метилен-ТГФК превращается в N⁵-метил-ТГФК. N⁵-Метил-ТГФК участвует в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин. Последний впоследствии присоединяет аденозильный остаток и превращается в активную форму метионина – S-аденозилметионин, участвующий во многих реакциях метилирования.



Синтез серина:



Основной путь катаболизма глицина



Специфическая для ЦНС функция АК связана с нейромедиацией.

Нейромедиаторная АК - это соединение, которое синтезируется и запасается в нейроне, высвобождается при проведении нервного импульса и специфически связывается постсинаптической мембраной, где оно активирует или ингибирует рецепторы посредством деполяризации либо гиперполяризации. В наибольшей степени этим требованиям соответствуют ГАМК, **глицин**, аспартат и глутамат

Глицин — является основным нейромедиатором тормозного действия нейронов в *спинном мозге и стволе головного мозга*. Его функция — активация чувствительного к стрихнину глицинового рецептора (ГлиР), находящегося на постсинаптической мембране. ГлиР входит в суперсемейство никотинового ацетилхолинового рецептора. При связывании с лигандом сквозь канал начинают проходить ионы, в зависимости от типа рецептора и градиента мембраны, тем самым, изменяя мембранный потенциал. После связывания с глицином ГлиР повышает уровень ионов хлора в клетке-мишени, тем самым гиперполяризуя мембрану. Связыванию глицина с ГлиР препятствует стрихнин, вызывающий судороги алкалоид.

Во многих из них в этих нейронах глицин сосуществует с ГАМК. Синаптическая доступность глицина заключается в том, что он контролируется 2 различными транспортерами, а его постсинаптические эффекты опосредуются специфическим рецептором хлоридного канала. В нервной системе взрослого человека глицин оказывает быстрое постсинаптическое торможение, что важно для контроля возбудимости моторных нейронов, слуховой обработки, передачи боли в рог спинного мозга и других функций. ГАМК может влиять на временной профиль постсинаптических эффектов глицина. Глицин также является глутаматным коагулянтном на NMDA-рецепторах (NMDARs).

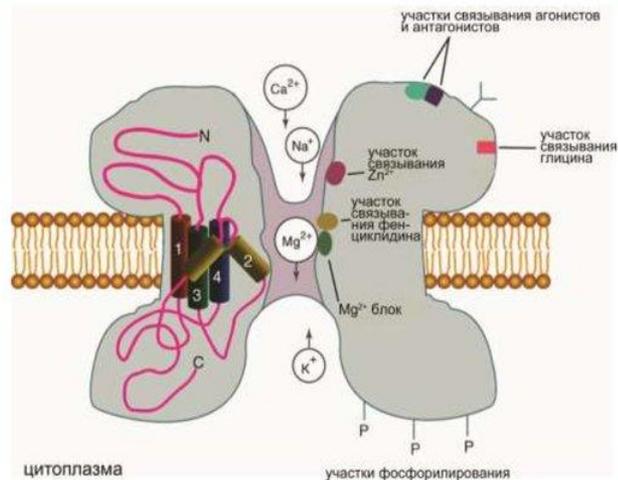
NMDA рецепторы

Сам **глицин** не вызывает ответа, но **усиливает** активацию NMDA-рецептора, увеличивая частоту открывания канала.

При отсутствии глицина рецептор не активируется L-глутаматом.

Наибольшие токи при активации рецептора возникают при деполяризации **от -30 до -20 мВ** и существенно уменьшаются при гиперполяризации или деполяризации; при таких сдвигах потенциала ионы Mg^{2+} селективно блокируют рецептор.

Ионы Zn^{2+} также ингибируют ответ рецептора, но не имеют потенциал-зависимого действия.



- Глицин катаболизируется через систему расщепления глицина (GCS). Глицин включается в синаптические везикулы через везикулярный ингибиторный транспортер аминокислот, который также опосредует везикулярное поглощение-гаммааминомасляной кислоты. Концентрация глицина в синапсах контролируется двумя высокоаффинными натриевыми (Na) и хлоридными (Cl) транспортерами, *GlyT1*, расположенными преимущественно в астроцитах (**Астроцит** — тип нейроглиальной клетки звездчатой формы с многочисленными отростками.), и *GlyT2*, расположенными на пресинаптических глицинергических терминалях.

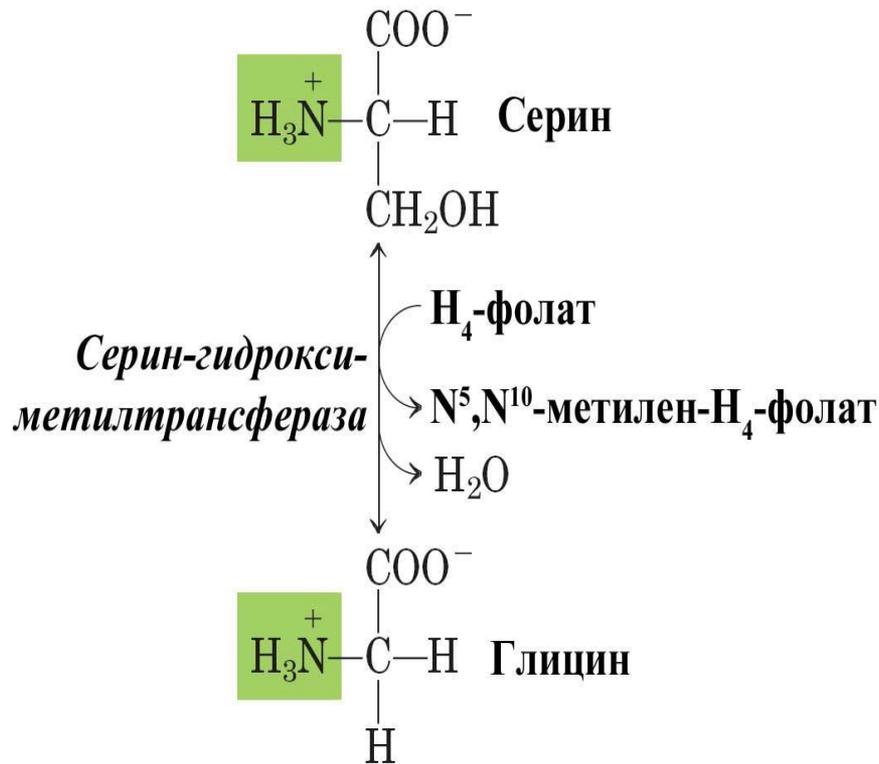
Постсинаптические эффекты глицина опосредованы рецептором глицина (GlyR), который группируется на постсинаптической мембране.

Связывание глицина с рецепторами открывает канал Cl; результирующее изменение мембранного потенциала определяется активностью Ко-транспортера K, Cl₂.

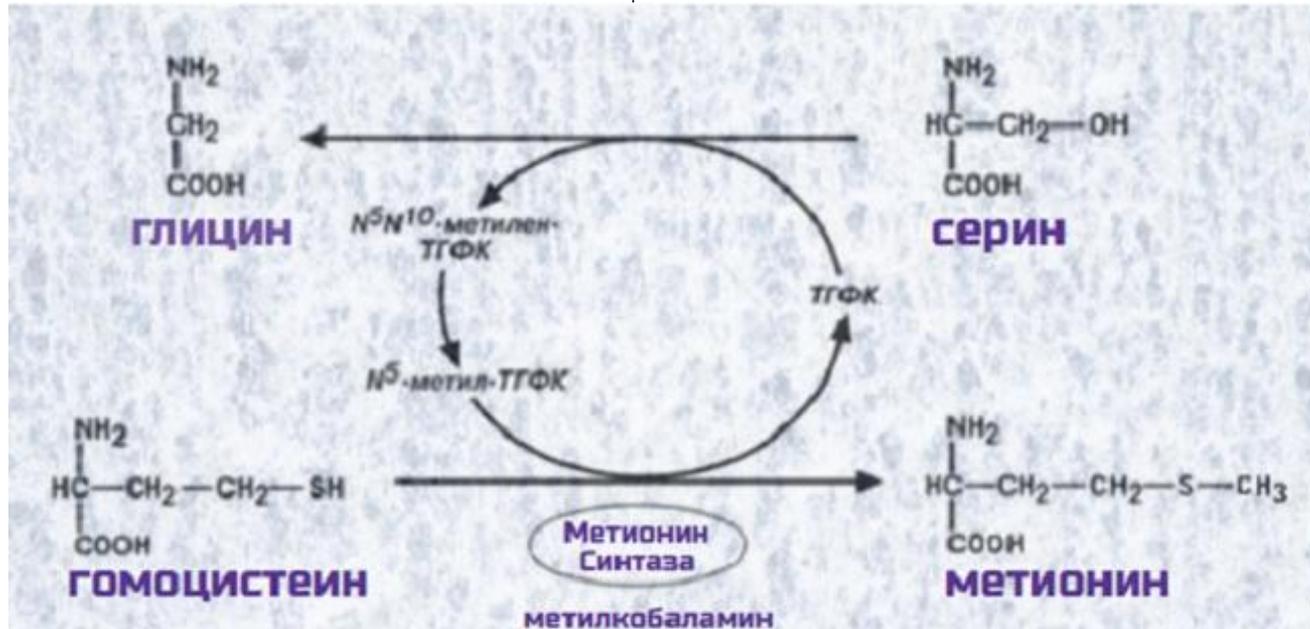
Многие тормозные нейроны в спинном мозге и стволе головного мозга выделяют как глицин, так и ГАМК, которые могут действовать как коагонисты рецепторов. Глицин является обязательным коагонистом глутамата, необходимым для активации NMDA-рецепторов .

Глюкоза и серин являются главными источниками глицина в ЦНС. Серин может образовываться из глюкозы через 3-фосфоглицериновую кислоту(предыдущие слайды).

Синтез глицина de novo происходит в нервной ткани из серина путем обратимой K5,K10-метилентетра-гидрофолат-тетрагидрофолатзависимой трансформации при участии фермента серингидроксиметилтрансферазы.



Реакция легко обратима, т.е. глицин может стать источником серина. В этом случае N^5N^{10} Метилен H_4 Фолат отдает метильную группу глицину, а вода станет источником спиртовой группы для серина. N^5N^{10} Метилен H_4 Фолат, образующийся вместе с глицином, быстренько превращается в N^5 Метил H_4 Фолат, который задействован в обезвреживании страшного гомоцистеина, превращая его в нужную аминокислоту метионин. В реакции принимает участие активная форма витамина В12 метилкобаламин.



- В нервной ткани существует по крайней мере два пути катаболизма глицина

Первый состоит в том, что реакция превращения серина в глицин легко обратима в ткани мозга, и серингидроксиметилтрансфераза может выступать в качестве фермента деградации глицина.

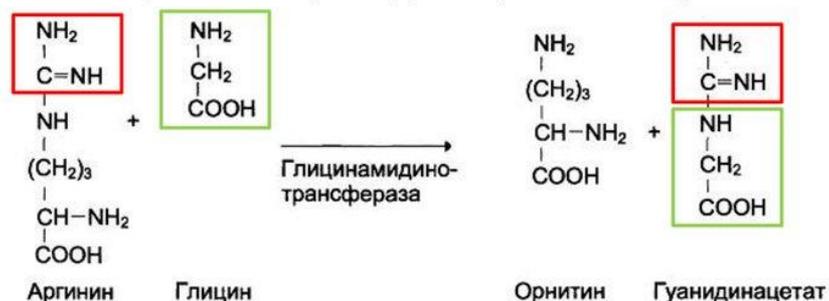
Кроме того, в ЦНС представлены оксидазы АК, которые могут использовать глицин в качестве субстрата наряду с другими АК.

Третья система распада глицина локализована исключительно в митохондриях и является нетипичной декарбоксилазой АК, так как зависит и от НАД⁺, и от тетрагидрофолата. Расщепление АК происходит на одноуглеродные фрагменты. Важно отметить образование в этих реакциях метилентетрагидрофолата, который может быть использован в мозге как источник одноуглеродных группировок. То же применительно к описанной серингидроксиметилтрансферазной реакции. При участии глицинрасщепляющей системы АК распадается на метилентетрагидрофолат, диоксид углерода и аммиак, а затем происходит окисление метилентетрагидрофолата с образованием углекислого газа - окончательного продукта распада глицина.

синтез креатина:

- Этот синтез начинается с переноса гуанидной группы из аргинина **В** **глицин**; образовавшийся продукт затем метилируется в креатин **S**-аденозилметионином

1. (в почках) синтез гуанидинацетата из аргинина и глицина



2. (в печени) метилирование гуанидинацетата

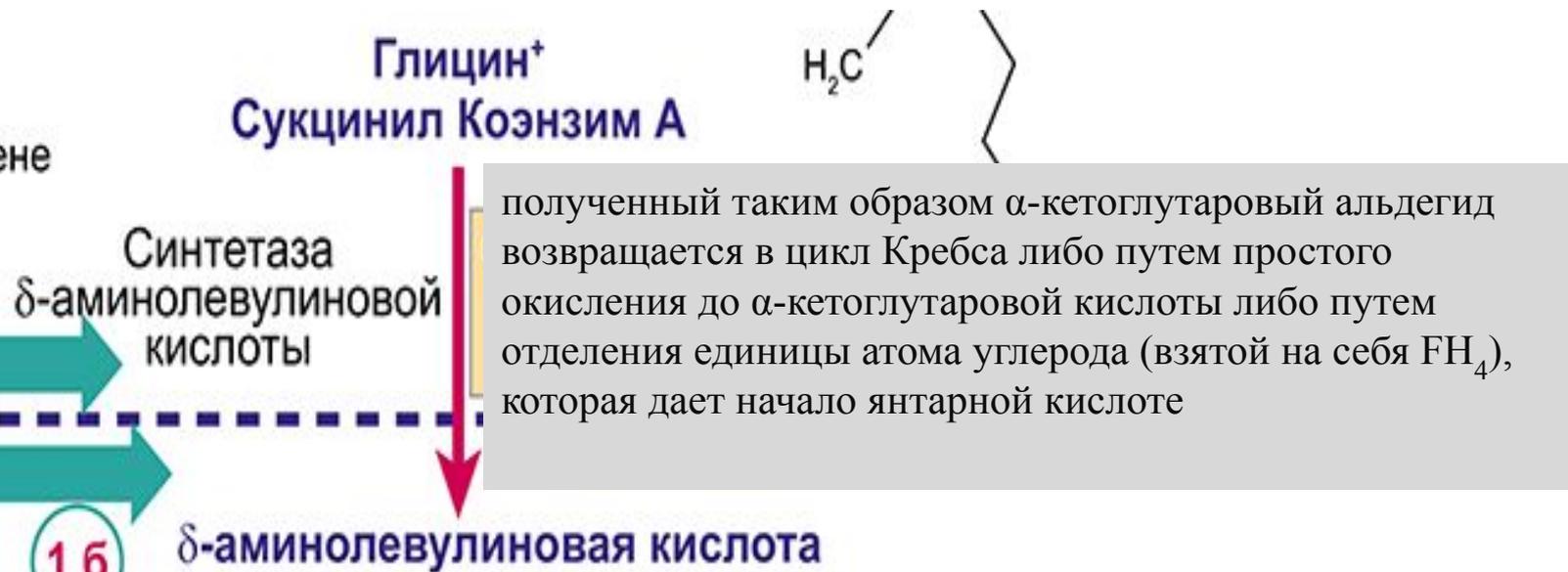


цикл Шемина

Этот цикл является производным цикла Кребса на уровне сукцинил-коа.

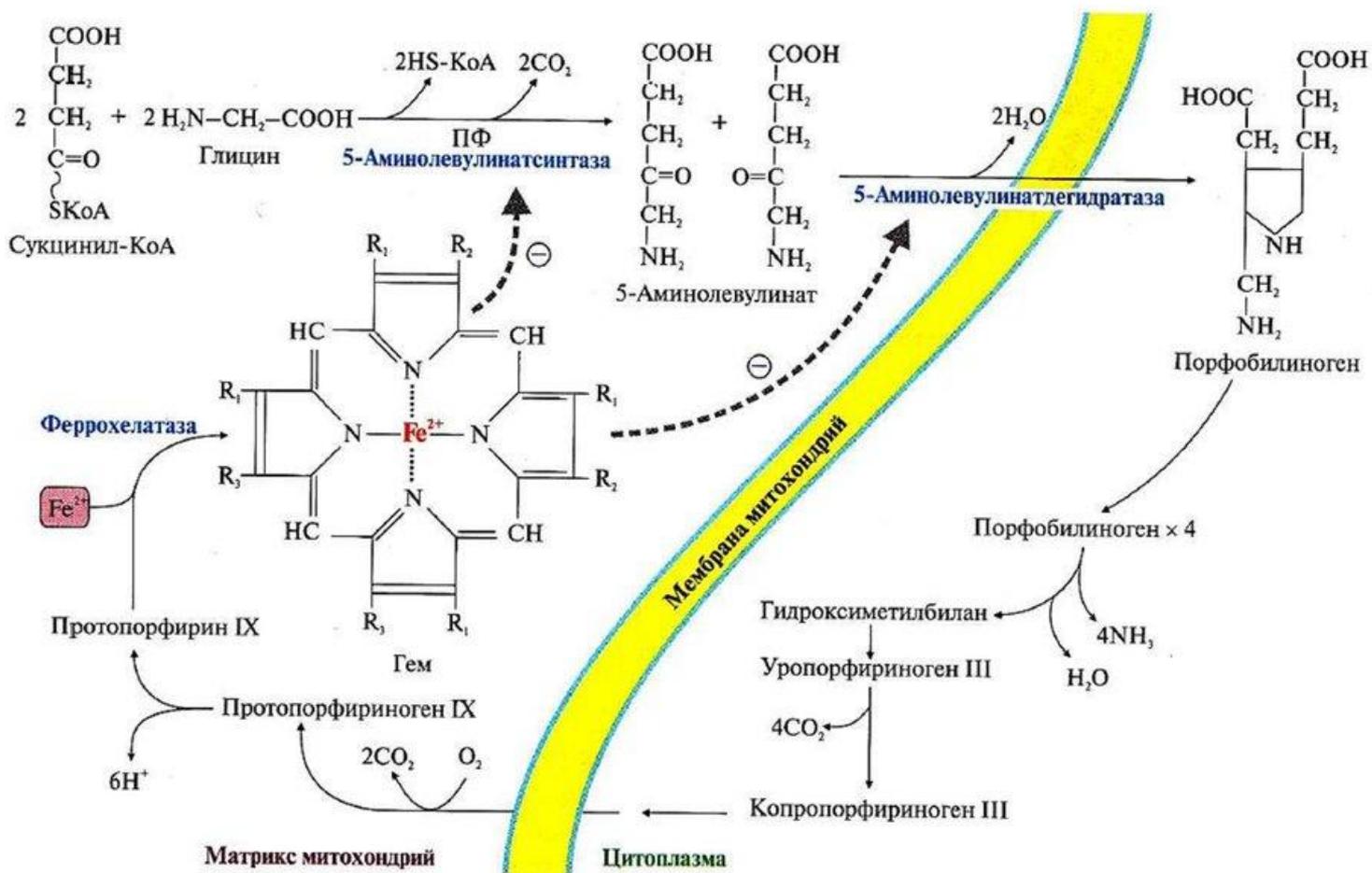
Сукцинил-коа конденсируется с глицином с образованием δ -аминолевулиновой кислоты в присутствии δ -аминолевулинат-синтетазы, фермента, содержащего пиридоксальфосфат;

он подвергается переаминированию, что приводит к потере его NH_2 и образованию альдегидной группы (а не кетонной группы, потому что NH_2 был в конце цепи);



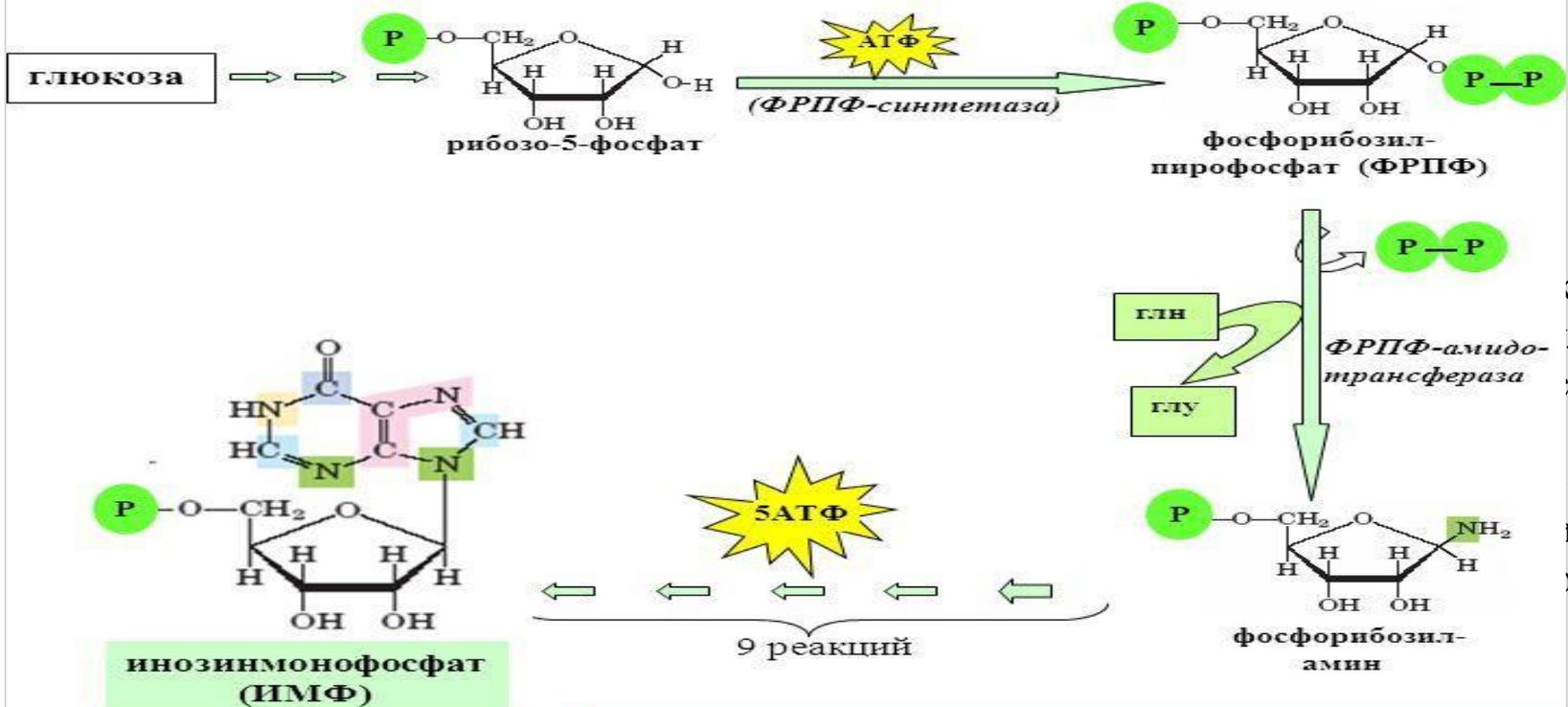
Из аминокислот в клетках синтезируются **порфирины**. Наиболее известные биологически активные соединения на основе порфиринов в организме: гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталазы и др. Аминокислота для вхождения в реакцию образования порфиринов модулируется (активируется) пиридоксальфосфатом (активированная форма пиридоксина, витамина – В-6).

Синтез гема

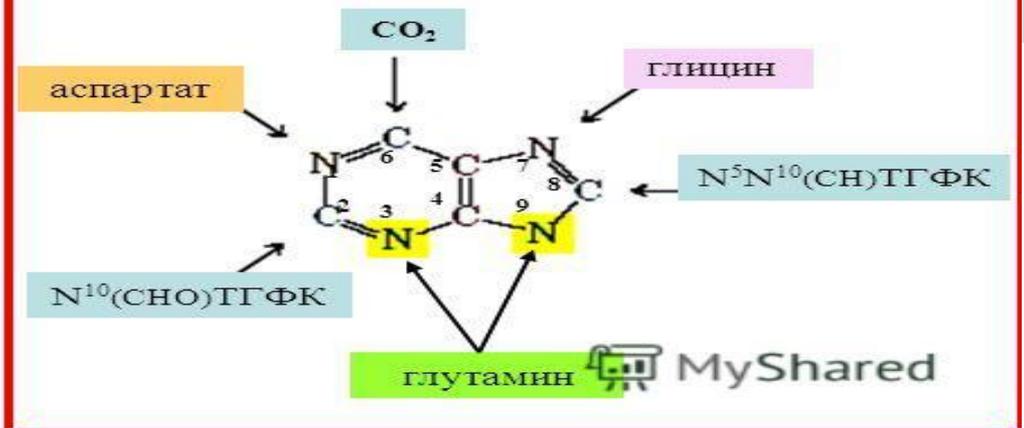


В синтезе пуринового ядра в пуриновых основаниях принимают участие аминокислоты глицин, аспарагин и др. Доказано, что глицин непосредственно участвует в синтезе инозиновой кислоты, которая является предшественником пуриновых нуклеотидов в составе нуклеиновых кислот. Пуриновые нуклеотиды образуются в большинстве клеток, но главным образом в печени и затем распространяются с током крови по всему организму. Пуриновые нуклеотиды являются составной частью нуклеиновых кислот, макроэргических соединений, коферментов. Достаточный синтез пуриновых оснований лежит в основе оптимального уровня обновления нуклеиновых кислот и белков в организме, стабильности энергетического метаболизма. Ингибирование синтеза пуриновых нуклеотидов приводит к замедлению роста тканей. При нарушении распада пуриновых нуклеотидов накапливаются продукты их метаболизма, в первую очередь мочевая кислота.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов de novo



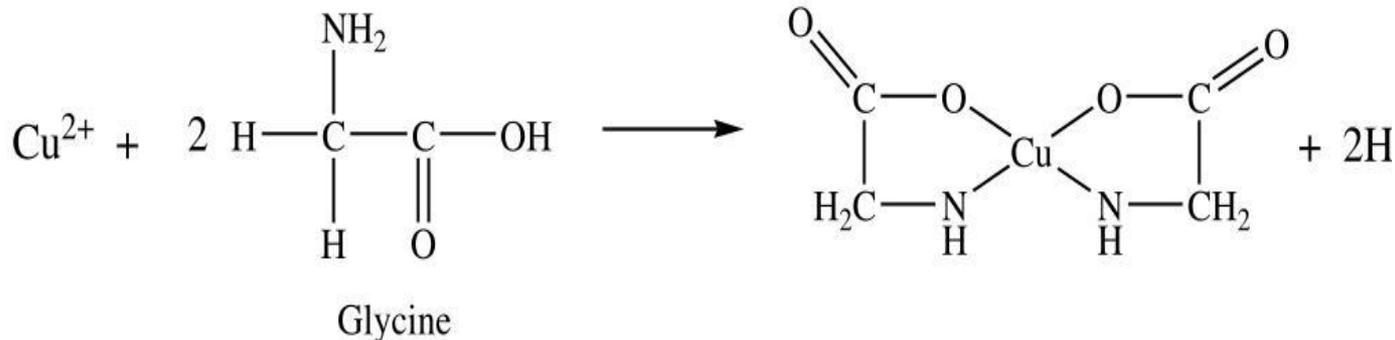
Происхождение атомов азота и углерода в пуриновом кольце



с, но
ЖИХ
СТИ
ИТ К
ОТСЯ

Кишечник

Глицин иногда связывается с минералами, такими как цинк или магний, в виде "диглицинатной" хелатации, которая позволяет минералам поглощаться через пептидные транспортеры в интактной форме что, как правило, приводит к усилению абсорбции по сравнению со свободной формой минерала в верхних отделах кишечника. Хотя абсорбция через пептидные транспортеры может распространяться на большинство аминокислот, диглицин имеет тенденцию поглощаться, а не гидролизоваться, что делает его эффективным носителем. Триглицин работает также, хотя четыре молекулы глицина гидролизуются в две молекулы диглицина.



тест

1. Чем является **Глицин** в спинном мозге и стволе головного мозга?

А) Хелатом

Б) является основным нейромедиатором тормозного действия нейронов

В) Ингибитором синтеза пуриновых нуклеотидов

тест

1. Чем является **Глицин** в спинном мозге и стволе головного мозга?

А) Хелатом

Б) является основным нейромедиатором тормозного действия нейронов

В) Ингибитором синтеза пуриновых нуклеотидов

2. Глицин является обязательным коагонистом какой АК, необходимой для активации NMDA-рецепторов ?

- Глутамат
- Серин
- Аспартат

2. Глицин является обязательным коагонистом какой АК, необходимой для активации NMDA-рецепторов ?

- Глутамат
- Серин
- Аспартат

- 3. Где происходит синтез гуанидинацетата из глицина и аргинина?
- В печени
- В почках
- В легких
- В головном мозге

- 3. Где происходит синтез гуанидинацетата из глицина и аргинина?
- В печени
- В почках
- В легких
- В головном мозге